

Новый синтез и превращения 3-(2-ацилвинил)-2-(гетеро)арилиндолов

Учускин М.Г.,* Пилипенко А.С., Бутин А.В.

НИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская 2, Краснодар, 350072. Факс: 861 259 6592; тел: 861 255 9556; E-mail: maxim_uchuskin@mail.ru

Разработан новый метод синтеза 3-(2-ацилвинил)-2-(гет)арилиндолов, основанный на взаимодействии 2-(2-аминоарил)фуранов и (гетеро)ароматических альдегидов в условиях реакции Пикте-Шпенглера. Установлено, что взаимодействие 3-(2-ацилвинил)-2-(гет)арилиндолов и гидрохлорида фенилгидразина при кипячении в ДМФА приводит к 2-(гетеро)арил-1*H*-индолам с высокими выходами. Предложен простой метод синтеза индоло[2,3-*c*]хинолинов из 3-(2-ацилвинил)-2-(2-нитроарил)индолов.

Введение

Индолы и их производные многие годы притягивают к себе неослабевающий интерес в первую очередь благодаря широкому спектру их биологической активности. Синтезу производных индола посвящены тысячи публикаций, немало книг и обзоров. Для лучшего понимания методов синтеза индольного ядра их обычно разделяют на разные группы. Один из вариантов классификации использует типы образующихся при формировании индольного ядра связей: N-C(2), C(2)-C(3) и т.д. При этом для образования любой связи используется широкий набор методов химических реакций.

Впервые получение индола через формирование связи C(2)-C(3) было описано еще в 1886 г. при перегонке над цинковой пылью N-ацетил-о-толуидина.¹ Эта реакция не имела препаративного значения, однако позднее Маделунг продемонстрировал, что то же превращение можно осуществить при нагревании N-ацетил-о-толуидина с основанием при температуре около 400°C.² Получение индолов нагреванием N-ацилированных о-алкиланилинов с основанием получило название реакции Маделунга (схема 1). К настоящему времени известно множество модификаций этого синтеза, однако жесткий основной катализ или использование методов элементарной органической химии накладывают ограничения на присутствие в исходных соединениях многих функциональных групп.

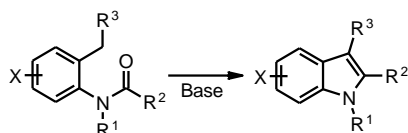


Схема 1. Синтез Маделунга

В этой работе мы описываем новый метод синтеза функционализированных 3-(2-ацилвинил)-2-(гетеро)арилиндолов через формирование C(2)-C(3) связи индольного каркаса, протекающий в мягких кислых условиях на основе электрофильной рециклизации фуранового цикла, и некоторые превращения полученных соединений.

Результаты и обсуждение

Продолжая исследования в области кислотно-катализируемых рециклизаций фурановых субстратов мы исследовали возможность протекания реакции рециклизации 2-(2-аминоарил)фуранов при взаимодействии с ароматическими или гетероциклическими альдегидами в условиях реакции Пикте-Шпенглера.

Первоначально мы изучили условия реакции между модельными 2-(5-метилфурил-2-ил)анилином (**1a**) и бензальдегидом (**2a**) (схема 2). Для этой реакции нами были использованы системы кислота/растворитель уже зарекомендовавшие себя для рециклизации фурановых субстратов.

Системы HCl(газ)/EtOH и HCl (водн.)/AcOH оказались эффективными в синтезе индола **3a** как

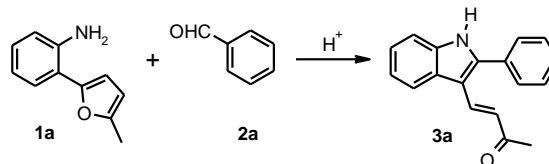


Схема 2. Модельная реакция между **1a** и **2a**

при кипячении реакционной смеси, так и при выдерживании ее при температуре 30-35°C. При температуре 30-35°C время реакции составило приблизительно 1.5 ч, тогда как при кипячении требовалась всего 1-3 минуты для завершения реакции. Более продолжительное кипячение приводит к осмолению реакционной смеси, что неизбежно сопровождается снижением выхода продукта реакции. Высокие выходы **3a** наблюдались и при использовании 5% раствора безводной п-толуолсульфокислоты в бензоле, как при кипячении, так и при 30-35°C (таблица 1).³

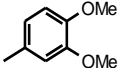
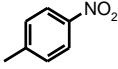
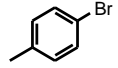
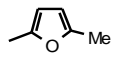
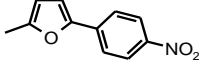


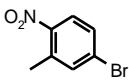
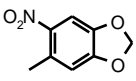
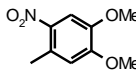
Ряд индолов был синтезирован из различных фуриланилинов **1** и ароматических или гетероароматических альдегидов **2** в следующих условиях HCl (водн.)/AcOH, 30-35°C (схема 3, таблица 2).³

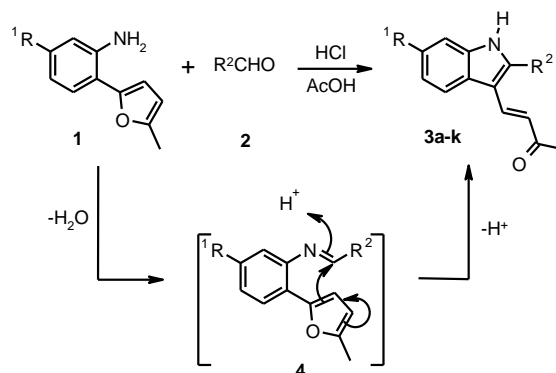
Табл. 1. Оптимизация условий модельной реакции между **1a** и **2a**

	Растворитель	Кислота	T, °C	Время	Выход 3a , %
1	EtOH	HCl (газ)	35	1.5 ч	76
2	EtOH	HCl (газ)	78	3 мин	70
3	AcOH	HCl (водн.)	35	1.5 ч	78
4	AcOH	HCl (водн.)	118	1 мин	74
5	C ₆ H ₆	TsOH/C ₆ H ₆	35	18 ч	79
6	C ₆ H ₆	TsOH/C ₆ H ₆	80	10 мин	77

Возможный механизм этой реакции представлен на схеме 3. Вероятно, реакция начинается с образования основания Шиффа **4**, которое может быть выделено из реакционной смеси при смешении исходных соединений в уксусной кислоте без добавления соляной кислоты или же при кипячении в

Табл. 2. Выходы индолов **3a-k**.

	R ¹	R ²	Выход, %
3a	H	Ph	78
3b	Cl		76
3c	Cl		74
3d	Me		74
3e	Cl		80
3f	Cl		75
3g	Me		75
3h	H		53
3i	Me		49
3j	Cl		54
3k	H		54

**Схема 3.** Предполагаемый механизм образования индолов **3**

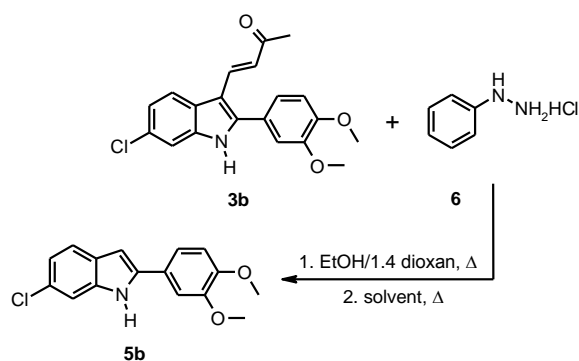
бензоле с азеотропной отгонкой воды. При взаимодействии имина **4** с кислотой образуется ацилиминиевый ион, атакующий 2 положение фуранового цикла, что приводит к его электрофильному раскрытию и формированию структуры **3**.³

Полученные индолы содержат в 3-ем положении 2-ацилвинильный заместитель. Соединения этого типа обычно получают кротоновой конденсацией индол-3-карбальдегида с кетонами, реакцией Виттига, реакцией Хека и некоторыми другими методами.

Индолы **3** могут служить эффективными билдинг-блоками в синтезе различных гетероциклов, проявляющих широкий спектр биологической активности. Так, подобные соединения использовались в синтезе аналогов паникулидина, эллиптицина, оливацина и др., обладающих противораковой, антибактериальной и противовоспалительной активностями.

Поэтому на следующем этапе нами планировалось изучить взаимодействие индолов **3** с гидразинами с целью получения серии 5-[2-(гет)ариллиндол-3-ил]пиразолов⁴⁻⁶ и пиразолинов,⁷⁻¹¹ что связано с широким спектром их биологической активности.⁴⁻¹²

Первоначально была исследована реакция модельного индола **3b** с гидрохлоридом фенилгидразина. В качестве растворителя был выбран этанол, поскольку в большинстве известных работ реакцию между 3-(2-ацилвинил)индолами и гидразинами или их гидрохлоридами проводили в нем.⁷⁻¹¹ Однако мы обнаружили, что индол **3b** трудно растворим в спирте, поэтому была использована смесь этанола с 1,4-диоксаном (1:1). При кипячении смеси **3b** и гидрохлорида фенилгидразина из раствора выпадает ярко окрашенный красный осадок, трудно растворимый в большинстве органических растворителей. Мы нашли, что этот осадок может быть растворен в ДМФА, ДМА, ДМСО, нитробензоле и муравьиной кислоте при нагревании, а также трифторуксусной кислоте при комнатной температуре. Однако растворение всегда сопровождается обесцвечиванием и во всех случаях из раствора был выделен 2-ариллиндол **5b** (схема 4).

Схема 4. Модельная реакция между **3b** и **6**

С учетом полученных результатов мы предприняли попытку одностадийного синтеза. Найдено, что целевой индол **5b** образуется с высоким выходом при кратковременном кипячении смеси **3b** и гидрохлорида фенилгидразина в ДМФА или ДМА. При использовании в качестве растворителя ДМСО по истечении 10 минут в реакционной смеси наблюдаются лишь следовые количества исходного индола, но целевой продукт **5b** был выделен с выходом 30% из-за протекания различных побочных процессов. Дальнейшее кипячение приводит к осмолению реакционной среды. Осмоление также наблюдается при кипячении **3b** и **6** в муравьиной кислоте и целевой индол **5b** был выделен с выходом 54 % при проведении реакции в течение 7 минут. Тот же продукт был получен с умеренным выходом при проведении реакции в нитробензоле и диоксане. Использование 1,4-диоксана в качестве растворителя заметно увеличивает продолжительность процесса (2.5 ч.), а нитробензола – накладывает трудности на выделение целевого продукта из реакционной среды. Результаты оптимизации условий описанной реакции представлены в таблице 3.¹³

Табл. 3. Оптимизация условий модельной реакции между **3b** и **6**

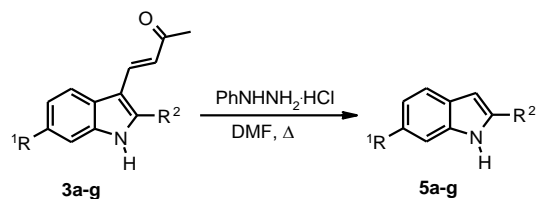
	Растворитель	Время, мин	Выход 5b , %
1	ДМФА	2	80
2	ДМА	2	76
3	Нитробензол	5	68
4	ДМСО	20	30
5	1,4-диоксан	150	60
6	НСООН	7	54

Используя условия 1 (таблица 3) мы осуществили деалкенилирование индолов **3** и показали, что данный процесс эффективно протекает для субстратов, содержащих не только фенильные и тиенильные, но и фурильные заместители (схема 5, таблица 4). Функциональные группы (галогены, алкокси, нитрогруппы и др.) в ароматическом кольце не влияют на протекание реакции.¹³

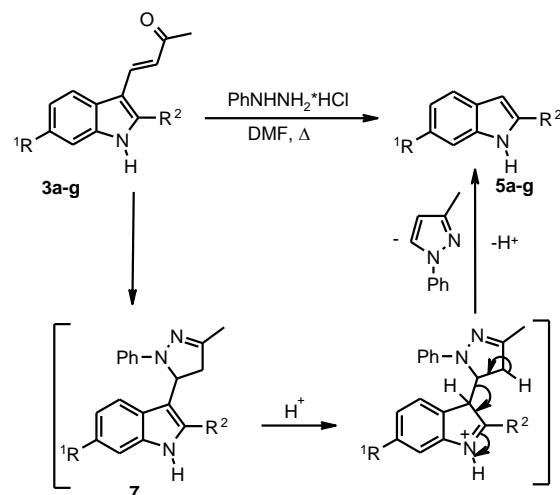
Мы полагаем, что реакция протекает через образование 5-(индол-3-ил)пиразолинов **7**, которые в условиях реакции подвергаются ароматизации с отщеплением молекулы индола (Схема 6).¹³

Похожая ароматизация с отщеплением молекулы индола недавно была описана.¹⁴ Однако, до настоя-

щего времени примеры превращения пиразолинов в пиразолы с отщеплением ароматического соединения известны не были.

Схема 5. Синтез 2-(гет)арилиндолов **5a-g**Табл. 4. Выходы 2-(гет)арилиндолов **5a-g**

	R ¹	R ²	Выход, %
5a	H	Ph	76
5b	Cl		80
5c	Cl		83
5d	Me		73
5e	Cl		71
5f	Cl		59
5g	Me		71

Схема 6. Предполагаемый механизм образования соединений **5**

Соединения в которых содержится индоло[2,3-с]хинолиновый каркас проявляют противомалярийную, противораковую и др активности.¹⁵⁻¹⁸ Очевидно, что полученные 3-(2-ацетилвинил)-2-(2-нитроарил)индолы **3h-k** являются привлекательными исходными соединениями для синтеза индоло[2,3-с]хинолинов, поскольку восстановление нитрогруппы в соединениях **3h-k** неизбежно должно

привести к присоединению по Михаэлю и формированию пиридинового ядра тетрациклической структуры.

Для восстановления нитро-группы нами были использованы разные системы – Ni/Ra и гидразин гидрат, железо и соляная кислота, цинк и раствор гидроксида натрия, SnCl_2 , однако, во всех случаях реакция приводит к не идентифицированной смеси продуктов. При кипячении соединений **3h-k** в уксусной кислоте в присутствии избытка порошкового железа из реакционной среды были выделены индоло[2,3-с]хинолины **8h-k** (схема 7, таблица 5).

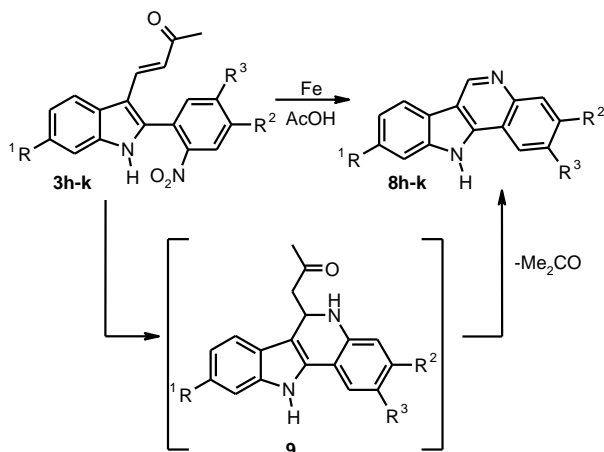


Схема 7. Синтез индоло[2,3-с]хинолинов **8h-k**

Таблица 5 Выходы индоло[2,3-с]хинолинов **8h-k**

	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
8h	H	H	H	45
8i	Me	Br	H	54
8j	Cl	-OCH ₂ O-		44
8k	H	OMe	OMe	67

Мы предполагаем, что восстановление нитрогруппы приводит к образованию аминов, после чего следует циклизация по Михаэлю с образованием аддуктов **9**, ароматизация которых с отщеплением молекулы ацетона и приводит к конечным соединениям **8h-k** (схема 7).

Таким образом нами был разработан новый эффективный метод синтеза 3-(2-ацилвинил)-2-(гетеро)арилиндолов и показаны некоторые примеры их синтетического применения.

Работа выполнена в рамках реализации аналитической ведомственной целевой программы министерства образования и науки РФ «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2011 годы)» и поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 10-03-00-254-а).

Библиографический список

1. von Mauthner J., Suida W. // *Monatsh. Chem.* **1886**. Vol. 7. P. 230.
2. Madelung W. // *Chem. Ber.* **1912**. Vol. 45. P. 1128.
3. Butin, A. V.; Uchuskin, M. G.; Pilipenko, A. S.; Tsiunchik, F. A.; Cheshkov, D. A.; Trushkov, I. V. // *Eur. J. Org. Chem.* **2010**. P. 920.
4. Gorbunova, V. P.; Grekova, G. S.; Suvorov, N. N.; Gus'kova, T. A.; Kukushkina, T. S.; Pershin, G. N. // *Pharm. Chem. J.* **1977**. Vol. 11. P. 897.
5. Dandia, A.; Sehgal, V.; Singh, P. // *Indian J. Chem.* **1993**. Vol. 32B. P. 1288.
6. Cocconcilli G., Diodato E., Caricasole A., Gaviraghi G., Genesio E., Ghiron C., Magnoni L., Pecchioli E., Plazzi P. V.; Terstappen G. C. // *Bioorg. Med. Chem.* **2008**. Vol. 16. P. 2043.
7. Kumar A., Sharma S., Bajaj K., Bansal D., Sharma S., Saxena A. K. K.; Lata S., Gupta B., Srivastava V. K. // *Ind. J. Chem.* **2003**. Vol. 42B. P. 1979.
8. El-Shihi T. H., Abdel Latif N. A., El-Sawy E. R. // *Egypt. J. Chem.* **2005**. Vol. 48. P. 365.
9. Budakoti A., Bhat A. R., Athar F., Azam A. // *Eur. J. Med. Chem.* **2008**. Vol. 43. P. 1749.
10. Budakoti A., Bhat A. R., Azam A. // *Eur. J. Med. Chem.* **2009**. Vol. 44. P. 1317.
11. Reddy M. V. R., Billa V. K., Pallela V. R., Mallireddigari M. R., Boominathan R., Gabriel J. L., Reddy E. P. // *Bioorg. Med. Chem.* **2008**. Vol. 16. P. 3907.
12. Singh S. K., Saibaba V., Rao K. S., Reddy P. G., Daga P. R., Rajjak S. A., Misra, P., Rao Y. K. // *Eur. J. Med. Chem.* **2005**. Vol. 40. P. 977.
13. Butin A. V., Uchuskin M. G., Pilipenko A. S., Serdyuk O. V., Trushkov I. V. // *Tetrahedron Letters* (**2011** in press).
14. Venkatesh G., Ila H., Junjappa H., Mathur S., Hush V. // *J. Org. Chem.* **2002**. Vol. 67. 9477.
15. Pousset J. I., Martin M. T., Jossang A., Bodo B. // *Phytochemistry*. **1995**. Vol. 39. P. 735.
16. Tackie A. N., Phoebe C. H., Martin G. E. // *J. Heterocycl. Chem.* **1996**. Vol. 33. P. 239.
17. Hostyn S., Maes B. U. W., Pieters L., Lemiere G., Matyus P., Hajos G., Dommissie R. A. // *Tetrahedron* **2005**. Vol. 61. P. 1571.
18. Miert S. V., Hostyn S., Maes B. U. W., Cimanga k., Brun R., Kaiser m., Matyus P., Dommissie R., Lemiere G., Vlietinck A., Pieters L. // *J. Nat. Prod.* **2005**. Vol. 68. P. 674.